

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-055358

(43)Date of publication of application : 26.02.2003

(51)Int.Cl.

C07D303/14  
C07D301/19  
// C07B 61/00  
C07M 7:00

(21)Application number : 2001-241888

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

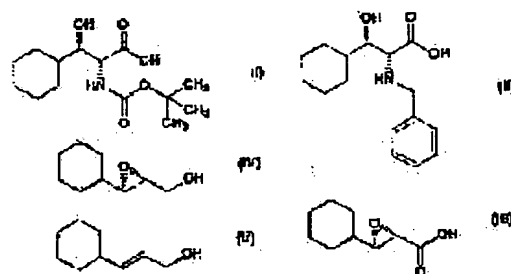
(22)Date of filing : 09.08.2001

(72)Inventor : NISHIYAMA TOSHIHIKO  
KOBAYASHI KATSUTOSHI  
TAKAOKA YOSHIKAZU(54) METHOD FOR PRODUCING  $\beta$ -HYDROXYAMINO ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new method for producing (2R,3R)-2-(t-butoxycarbonyl) amino-3-hydroxy-3-cyclohexylpropanoic acid useful as an important synthetic intermediate of a medicine.

SOLUTION: This method for producing (2R,3R)-2-(t-butoxycarbonyl)amino-3-hydroxy-3-cyclohexylpropanoic acid of the formula (I) is provided by asymmetrically epoxidizing 3-cyclohexyl-2-propenol expressed by the formula (V) to obtain (2R,3R)-2,3-epoxy-3-cyclohexylpropanol expressed by the formula (IV), oxidizing the obtained compound to obtain (2S,3R)-2,3-epoxy-3-cyclohexylpropanoic acid expressed by the formula (III), performing a reaction of the compound with benzylamine to obtain (2R,3R)-2-benzylamino-3-hydroxy-3-cyclohexylpropanoic acid expressed by the formula (II), subjecting the compound with a hydrogenolysis reaction and then subjecting with a blocking reaction.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-55358

(P 2 0 0 3 - 5 5 3 5 8 A)

(43) 公開日 平成15年2月26日 (2003.2.26)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C07D303/14		C07D303/14	4C048
301/19		301/19	4H039
// C07B 61/00	300	C07B 61/00	300
C07M 7:00		C07M 7:00	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全10頁)

(21) 出願番号 特願2001-241888 (P 2001-241888)

(22) 出願日 平成13年8月9日 (2001.8.9)

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 西山 敏彦

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野  
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 小林 克利

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野  
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

(72) 発明者 高岡 義和

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野  
薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内

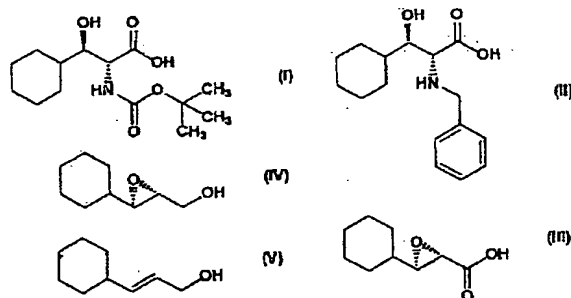
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 医薬品の重要な合成中間体として有用な (2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の新規な製造方法の提供。

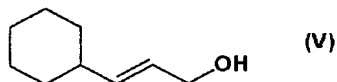
【解決手段】 式 (V) で示される 3-シクロヘキシル-2-プロペノールを不斉エポキシ化に付し、式 (IV) で示される (2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールを得、その化合物を酸化反応に付し、式 (III) で示される (2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物をベンジルアミンと反応し、式 (II) の (2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物を加水素分解反応に付し、さらに保護反応に付すことを特徴とする式 (I) の (2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法。



【特許請求の範囲】

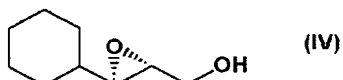
【請求項1】、式(V)

【化1】



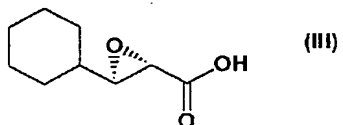
で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールを不斉エポキシ化に付し、式(I V)

【化2】



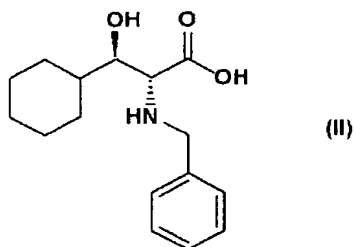
で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールを得、その化合物を酸化反応に付し、式(III)

【化3】



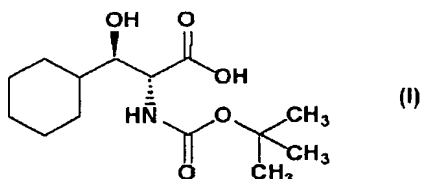
で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物をベンジルアミンと反応し、式(II)

【化4】



(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物を加水素分解反応に付し、さらに保護反応に付すことを特徴とする式(I)

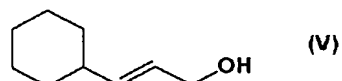
【化5】



(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法。

【請求項2】 式(V)

【化6】

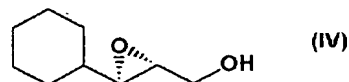


で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールをモ 50

2

レキュラシーブスの存在下または非存在下で、不斉エポキシ化に付すことを特徴とする式(I V)

【化7】



で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法。

【請求項3】 不斉エポキシ化反応が有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させることを特徴とする請求項2記載の(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法。

【請求項4】 不斉エポキシ化反応が有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、モレキュラシーブスの存在下、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させることを特徴とする請求項2記載の(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法。

【請求項5】 不斉エポキシ化反応が有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させることを特徴とする請求項1記載の(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法。

【請求項6】 不斉エポキシ化反応が有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、モレキュラシーブスの存在下、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させることを特徴とする請求項1記載の(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法。

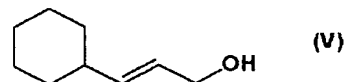
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なβ-ヒドロキシアミノ酸誘導体の製造方法に関する。さらに詳しくは、(1)式(V)

【0002】

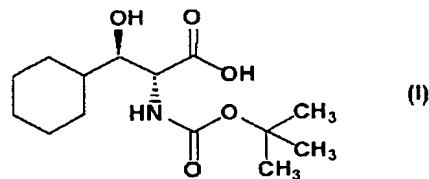
【化8】



【0003】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールを用いた式(I)

【0004】

【化9】

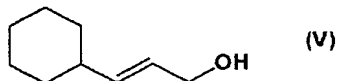


3

【0005】で示される(2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法、および(2)式(V)

【0006】

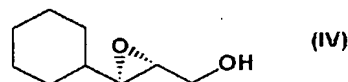
【化10】



【0007】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールをモレキュラーシーブスを存在させないで不斉エポキシ化に付し、式(IV)

【0008】

【化11】



【0009】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法に関する。

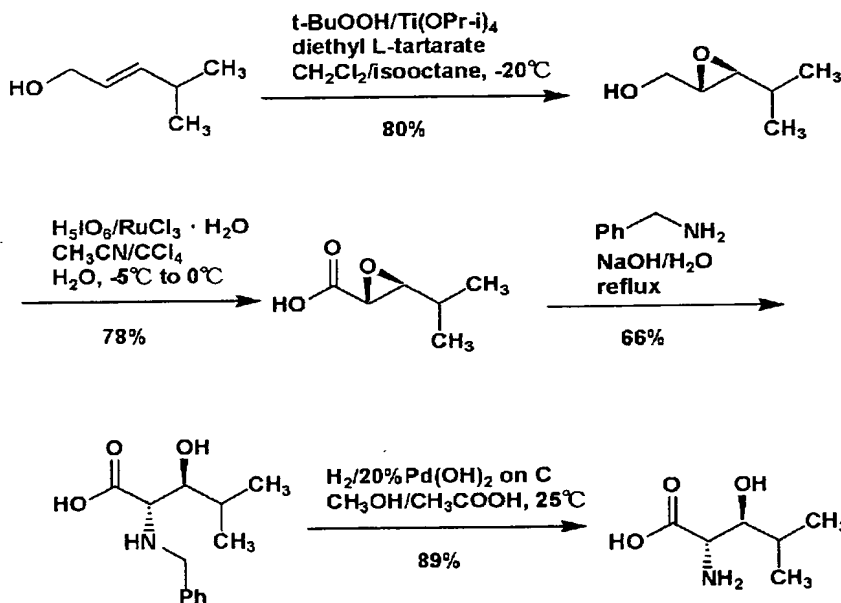
【0010】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】β-ヒドロキシアミノ酸誘導体は、一般的に医薬品の中間体として、重要な化合物であり、多くの合成法が開発されている。例えば、Synthesis, 34-36, (1990)には、反応工程式1で示される方法が記載されている。

【0011】

【化12】

# 反応工程式1



【0012】反応工程式1で示される従来法では、β-ヒドロキシアミノ酸として、(2S, 3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルヘプタン酸の合成方法が知られている。しかしながら、(2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸については全く知られていなかった。

【0013】そこで、(2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の保護された化合物である(2R, 3R)-2-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法が望まれていた。

【0014】また、アリルアルコール類の不斉エポキシ化反応は、光学活性な酒石酸ジエチル、チタン酸テトラ

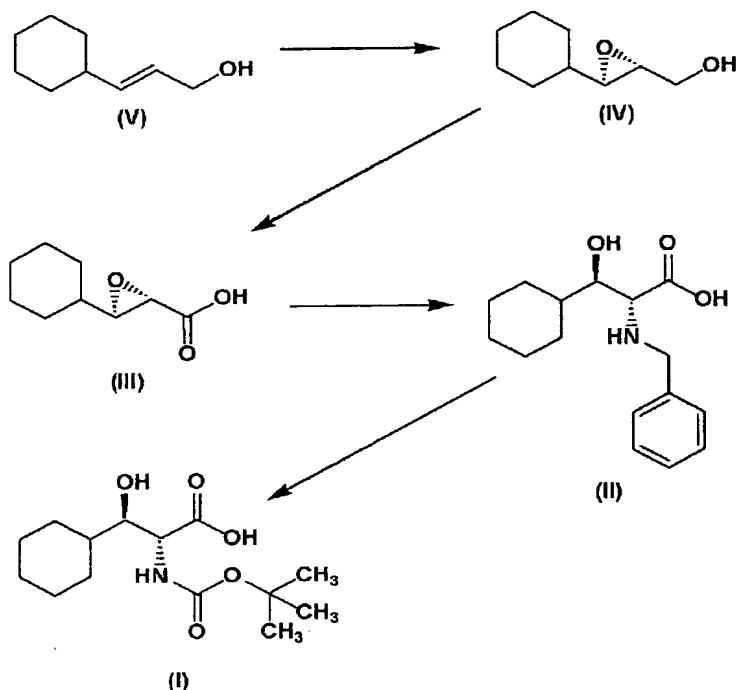
イソプロピルおよび過酸存在下で反応させると高化学収率で、かつ高い光学純度を有するエポキシドが得られることが知られている。また、反応系内に水が混入すると酸化速度や、エポキシドの光学純度が低下し、そのために、反応系内に脱水剤として、モレキュラーシーブス4Åを共存させるとチタン酸テトライソプロピルが触媒量5~10mol%でも、高化学収率で、かつ高い光学純度を有するエポキシドが得られることが知られている。

【0015】本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意研究を行なった結果、下記反応工程式2で示される方法を見出した。

【0016】

【化13】

## 反応工程式 2

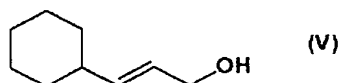


【0017】本発明者らが見出した反応工程式2で示される製造方法によって、初めて(2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の保護された化合物である(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸が製造された。

【0018】また、本発明者らは、式(V)

【0019】

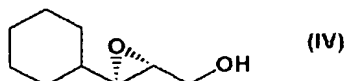
【化14】



【0020】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールの不斉エポキシ化反応において、反応系内にモレキュラーブス4Åを存在下させないでも、チタン酸テトライソプロピルが触媒量で、高化学収率で、かつ高い光学純度を有する式(IV)

【0021】

【化15】



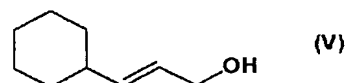
【0022】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールが得られることを見出した。

【0023】

【発明の開示】1) 式(V)

【0024】

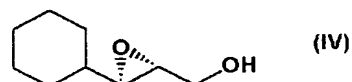
【化16】



【0025】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールを不斉エポキシ化反応に付し、式(IV)

【0026】

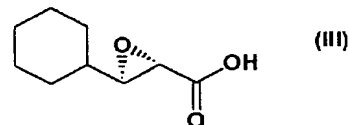
【化17】



【0027】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールを得、その化合物を酸化反応に付し、式(III)

【0028】

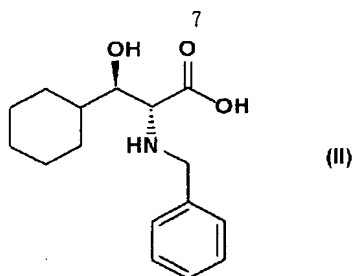
【化18】



【0029】で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物をベンジルアミンと反応し、式(II)

【0030】

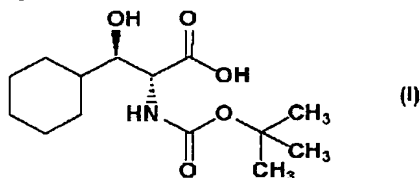
【化19】



【0031】(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物を加水素分解反応に付し、さらに保護反応に付すことを特徴とする式(I)

【0032】

【化20】

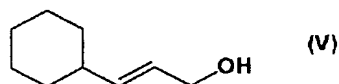


【0033】(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法、

2) 式(V)

【0034】

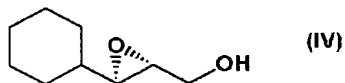
【化21】



【0035】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールをモレキュラーブスの存在下または非存在下で、不斉エポキシ化反応に付すことを特徴とする式(I V)

【0036】

【化22】

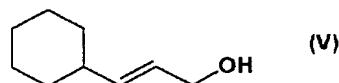


【0037】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法、

3) 式(V)

【0038】

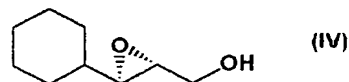
【化23】



【0039】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールを有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させることを特徴とする式(I V)

【0040】

【化24】

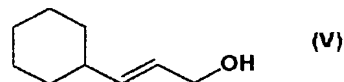


【0041】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールの製造方法、

4) 式(V)

【0042】

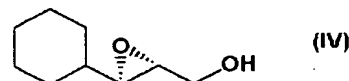
【化25】



【0043】で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールを有機溶媒中、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸の存在下で反応させ、式(I V)

【0044】

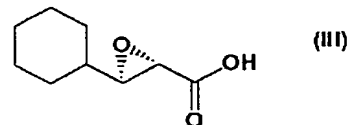
【化26】



【0045】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールを得、その化合物を酸化反応に付し、式(III)

【0046】

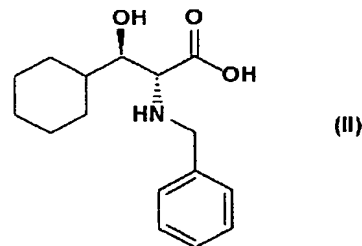
【化27】



【0047】で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物をベンジルアミンと反応し、式(II)

【0048】

【化28】

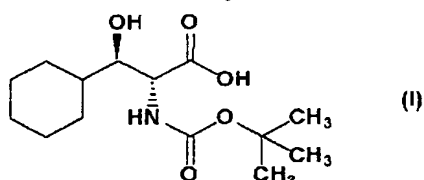


【0049】(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を得、その化合物を加水素分解反応に付し、さらに保護反応に付すことを特徴とする式(I)

【0050】

【化29】

9



(I)

【0051】(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸の製造方法に関する。

【0052】本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0053】

【化30】

【0054】は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

【0055】

【化31】

【0056】は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

【0057】

【化32】

【0058】は $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わすか、またはE体、Z体またはそれらの混合物であることを表わし、

【0059】

【化33】

【0060】は $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

【0061】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0062】

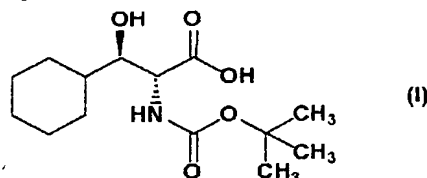
【本発明の製造方法】式(I)で示される(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸は、式(V)で示される3-シクロヘキシル-2-プロペノールから、以下の方法または実施例に記載した方法によって製造できる。

【0063】式(I)

10

【0064】

【化34】

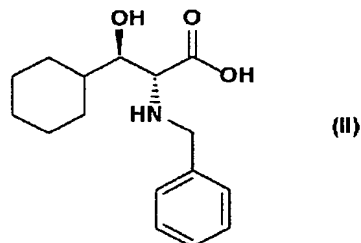


(II)

【0065】(2R, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸は、式(I I)

【0066】

【化35】



(III)

20 【0067】で示される(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸を加水素分解反応に付し、さらに保護反応に付すことによって製造することができる。

【0068】この加水素分解反応は公知であり、加水素分解による脱保護反応は、例えば不活性溶媒〔エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等〕中、水素化触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、白金-炭素、二酸化白金、ニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下または酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

【0069】この保護反応は、公知であり、水と混和する有機溶媒（ジオキサン、アセトン等）および水との混合物中、塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等）とジ-tert-ブチルジカーボネートの存在下、0~40℃の温度で行なわれる。

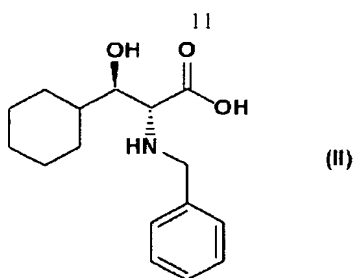
【0070】式(II)

【0071】

【化36】

50

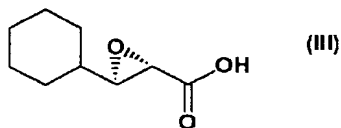




【0072】で示される(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸は、式(III)

【0073】

【化37】



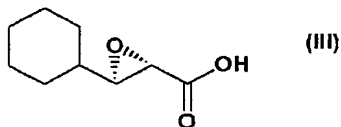
【0074】で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸とベンジルアミンを反応させることによって製造することができる。

【0075】この反応は公知であり、溶媒(水等)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)とベンジルアミンの存在下、50~150℃の温度で行なわれる。

【0076】式(III)

【0077】

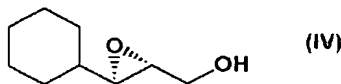
【化38】



【0078】で示される(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸は、式(IV)

【0079】

【化39】



【0080】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールを酸化反応に付すことによって製造することができる。

【0081】この酸化反応は、公知であり、アルコールからアルデヒドを形成させて、さらにカルボン酸へ酸化する方法とアルコールからカルボン酸へ酸化する方法がある。

【0082】アルコールをアルデヒドへ酸化する方法は、公知であり、例えば(1)スワン酸化(Swern oxidation)を用いる方法、(2)三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる方法、等が挙げられる。

【0083】これらの方法を具体的に説明すると、

(1)スワン酸化を用いる方法は、例えば、不活性有機

12

溶媒(クロロホルム、塩化メチレン等)中、オキザリルクロライドとジメチルスルホキシドを-78℃で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン(トリエチルアミン等)と-78~20℃で反応させることにより行なわれる。

(2)三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる方法は、不活性有機溶媒(ジメチルスルホキシド等)中、三級アミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)存在下、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いて、0~50℃の温度で行なわれる。

【0084】これら(1)および(2)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0085】アルデヒドをカルボン酸へ酸化する反応は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトニトリル等)中、2-メチル-2-ブテンとリン酸のアルカリ金属塩(リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム等)の存在下、亜塩素酸ナトリウムと0~50℃で反応させることにより行なわれる。

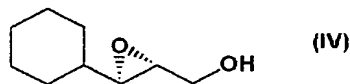
【0086】アルコールをカルボン酸へ酸化する方法は、公知であり、例えば有機溶媒(アセトン等)中、ジョーンズ試薬の存在下、0~50℃の温度で行なわれる。

【0087】この酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールからアルデヒドを形成させて、さらにカルボン酸へ酸化する方法とアルコールからカルボン酸へ酸化する方法であれば特に限定されない。例えば、「Comprehensive Organic Transformation s」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614)に記載されたものが用いられる。

【0088】式(IV)

【0089】

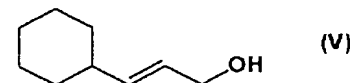
【化40】



【0090】で示される(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノールは、式(V)

【0091】

【化41】



【0092】で示される3-シクロヘキシル-2-プロパノールを不斉エポキシ化反応に付すことによって製造することができる。

【0093】この不斉エポキシ化反応は、公知であり、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム等)中、モレキュラーシーブス4Å、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸(クメンヒドロ

ペルオキシド、*t*-ブチルヒドロパーオキシド、過酸化水素等)の存在下、-30~50℃の温度で行なわれる。

【0094】また、この不斉エポキシ化反応は、以下の方法によっても行なうことができる。例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム等)中、モレキュラーブス4Åの非存在下、光学活性な酒石酸ジエチル、触媒量のチタン酸テトライソプロピル、過酸(クメンヒドロペルオキシド、*t*-ブチルヒドロパーオキシド、過酸化水素等)の存在下、-30~50℃の温度で行なわれる。

【0095】これらの不斉エポキシ化反応は、不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

【0096】出発原料として用いられる式(V)で示される3-シクロヘキシル-2-プロパノールは、公知化合物であり、CAS登録番号は、114096-03-6である。

【0097】各反応の生成物は、工程ごとに単離、洗浄、乾燥、精製を行ない次の反応に供してもよいし、またそれらの操作をまったく行なわないか、あるいは適当な段階で中止し、次の工程に進んでもよい。各反応における反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィ、洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

【0098】

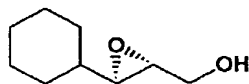
【実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0099】実施例1(1)

(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノール

【0100】

【化42】



【0101】減圧下100℃で一晩加熱乾燥させたモレキュラーブス4Å(粉末、74g)のジクロロメタン(2500ml)懸濁液に-30℃で、チタン酸テトライソプロピル(41ml)を加えた。この溶液にD-(-)-酒石酸ジエチル(34.6g)のジクロロメタン(100ml)溶液を滴下した。混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に3-シクロヘキシル-2-プロパノール(98g, CAS Registry No. 114096-03-6)のジクロ

ロメタン(200ml)溶液を滴下した。反応混合物にクメンヒドロペルオキシド(194ml)のジクロロメタン(100ml)溶液を滴下した。反応混合物を-30℃で2.5時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルフィド(157ml)を加えた。混合物を室温まで昇温した。反応混合物を酒石酸(290g)の水(3000ml)溶液に加え、室温で30分間攪拌した。混合物を有機層と水層に分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を濃縮した。得られた残渣の*t*-ブチルメチルエーテル溶液に、氷冷下で、1N水酸化ナトリウム水溶液(750ml)を加えた。混合物を氷冷下で1時間攪拌した。混合物を有機層と水層に分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。上記した操作を合計4回行った。このすべての残渣を合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン：酢酸エチル=5：1→1：1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(372.3g)を得た。

TLC：Rf 0.43 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 3.91 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.76 (dd, J=6.9, 2.4Hz, 1H), 1.90-1.50 (m, 6H), 1.36-1.01 (m, 5H)；

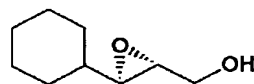
比旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +33.0° (c 2.145, CHCl<sub>3</sub>)。

【0102】実施例1(2)

(2R, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパノール

【0103】

【化43】



【0104】チタン酸テトライソプロピル(0.6ml)のジクロロメタン(20ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、-10℃でD-(-)-酒石酸ジエチル(0.495g)のジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した。混合物を-10℃で30分間攪拌した。反応混合物に3-シクロヘキシル-2-プロパノール(1.40g, CAS Registry No. 114096-03-6)のジクロロメタン(1ml)溶液を滴下した。混合物を-10℃で30分間攪拌した。反応混合物にクメンヒドロペルオキシド(2.2ml)を滴下した。反応混合物を-10℃で2時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルフィド(2.2ml)を加えた。混合物を室温まで昇温した。反応混合物に酒石酸(4.2g)の水(30ml)溶液を加え、室温で10分間攪拌した。混合物を有機層と水層に分離した。水層を酢酸エチル(50ml)で抽出した。すべての有機層を水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣を*t*-ブチルメチルエーテル(25ml)に溶解し、氷冷下で、1N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加えた。混合物を氷冷下で1.5時間攪拌した。混合物

15

を水(30ml)で希釈してから有機層と水層に分離した。水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。すべての有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→1:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(1.32g)を得た。

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.91 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.9 10 8 (m, 1H), 2.76 (dd, J=6.9, 2.4Hz, 1H), 1.90-1.50 (m, 6H), 1.36-1.01 (m, 5H);

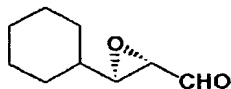
比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +32.9° (c 1.088, CHCl<sub>3</sub>).

#### 【0105】実施例2

(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルブタナール

【0106】

【化44】



【0107】実施例1で製造した化合物(92g)のジメチルスルホキシド(414ml)溶液にトリエチルアミン(322ml)を加えた。混合物に氷冷下で三酸化硫黄・ピリジン錯体(184g)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を0.5N塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(91g)を得た。

TLC: Rf 0.65 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 1.96-1.58 (m, 5H), 1.49-0.98 (m, 6H).

#### 【0108】実施例3

(2S, 3R)-2, 3-エポキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸

【0109】

【化45】



【0110】実施例2で製造した化合物(91g)のアセトニトリル(1800ml)溶液に、水(900ml)、2-メチル-2-ブテン(270ml)、リン酸二水素ナトリウム(92g)を加えた。混合物に氷冷下で亜塩素酸ナトリウム(80%, 220g)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にt-ブチルメチルエーテル(870ml)と1N水酸化ナトリウム 50

16

水溶液(870ml)を加え、攪拌した。析出した固形物をろ過し、ろ液を有機層と水層に分離した。有機層に1N水酸化ナトリウム水溶液(435ml)を加え、抽出した。水層に氷冷下で、6N塩酸(200ml)を加え、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。上記した操作を合計4回行い、以下の物性値を有する本発明化合物(275g)を得た。

TLC: Rf 0.09 (クロロホルム:メタノール=10:1);

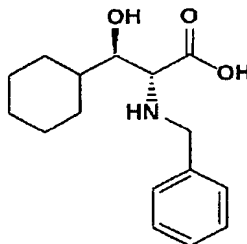
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 1.95-1.58 (m, 5H), 1.44-1.00 (m, 6H).

#### 【0111】実施例4

(2R, 3R)-2-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸

【0112】

【化46】



【0113】実施例3で製造した化合物(140g)の水(198ml)懸濁液に、氷冷下で、ベンジルアミン(269ml)と5N水酸化ナトリウム水溶液(148ml)を加えた。反応混合物を95℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放置し、5N水酸化ナトリウム水溶液(37ml)を加えた。混合物を酢酸エチルで洗浄した。水層に2N塩酸をpH5になるまで加えた。析出した固体をろ過し、冷水、冷アセトン、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥した。上記した操作を合計2回行い、以下の物性値を有する本発明化合物(227g)を得た。

TLC: Rf 0.71 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1);

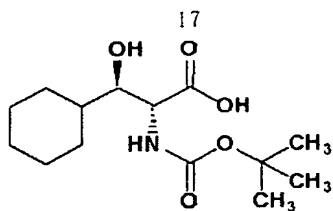
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48-7.22 (m, 5H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.72-1.50 (m, 5H), 1.24-0.80 (m, 6H).

#### 【0114】実施例5

(2R, 3R)-2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパン酸

【0115】

【化47】



【0116】水酸化パラジウム炭素 (20% wt, wet, 15 g) のメタノール (1500ml) 懸濁液に、実施例 4 で製造した化合物 (75 g) を加えた。混合物に氷冷下で、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (270ml) を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下で、室温で 8 時間攪拌した。混合物の水素ガスをアルゴンガスで置換した。混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40ml) とジ-*t*-ブチルジカーボネート (80ml) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通して、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた水溶液を *t*-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層に 5 % 硫酸水素カリウム水溶液を pH 3 になるまで加えた。

水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。上記した操作を合計2回行い、以下の物性値を有する本発明化合物(151.2g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム:メタノール=5:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.82-1.48 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.40-0.94 (m, 5H).

HPLC条件:

10 使用したカラム: daicel chiralcel OD-H (4.6mm i.d. x 250mm)、使用した流速: 1 mL/min

使用した溶媒：ヘキサン／2-プルピルアルコール／トリフルオロ酢酸＝95／5／0.1、

温度：25℃、

压力：4.7 bar、

検出：UV210nm、

HPLC保持時間：8.4 分。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C048 AA01 BB02 CC01 UU03 XX02  
4H039 CA63 CF10